

·综述·

瘦素与阿尔茨海默病关系的研究进展

陈盼盼¹, 齐玉英¹, 杨红彦¹, 王雪贞^{1,2}

作者单位

1. 滨州医学院附属医院神经内科
山东 滨州 256603
2. 滨州医学院神经与精神疾病代谢研究所
山东 滨州 256603

基金项目

国家自然科学基金青年基金(No.81400903)

收稿日期

2018-07-03

通讯作者

王雪贞
xuezhen_wang@126.com

摘要 阿尔茨海默病(AD)是老年人进行性痴呆最常见的原因,会导致认知功能障碍。细胞外大量β-淀粉样蛋白沉积形成的老年斑和神经元内高度磷酸化tau蛋白形成的神经纤维缠结是AD重要的病理特征。目前AD的确切发病机制仍不十分清楚,至今也没有一种有效的治疗药物。越来越多的证据表明,瘦素在改善AD的认知功能方面有潜在的治疗作用,本综述简要介绍瘦素对AD的作用机制。

关键词 阿尔茨海默病;瘦素;瘦素受体;认知功能;β-淀粉样蛋白;Tau蛋白

中图分类号 R741;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.09.007

陈盼盼, 齐玉英, 杨红彦, 等. 瘦素与阿尔茨海默病关系的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(9): 454-457.

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一个复杂、进行性的认知减退、记忆障碍疾病,其病理改变为大脑皮质和海马区域的神经元大量丢失或减少,毒性淀粉样斑块聚积和细胞内神经纤维缠结。估计全球发病率为2 400万,如果缺乏有效方法来预防、减缓或治愈,预计到2050年将翻2番^[1]。自2003年以来FDA并未批准新的药物治疗AD。因此,开发有效的AD新疗法,评估所有可能导致AD的病理生理学因素至关重要。临床证据表明饮食和生活方式对于AD的进展是一个独立的危险因素,脂代谢紊乱促进Aβ沉积和Tau蛋白的磷酸化^[2]。代谢性激素瘦素控制能量,并且显著影响海马突触功能,临床证据提示瘦素功能异常可增加AD患病风险。

1 瘦素

瘦素最初由Zhang等^[3]在1994年报道,是一个16 kD的大分子多肽,由人类第7号q31.3染色体上的肥胖基因(obese, ob)编码,基因跨度为2 kb,包含3个外显子。瘦素主要由白色脂肪组织和少部分棕色脂肪组织产生,也在其他组织中合成,如胎盘、卵巢、骨骼肌和胃。在大脑,瘦素以它的饱腹感而得名,且通过作用于大脑不同区域的受体发生不同作用,包括调节生育功能、免疫功能、骨代谢、神经功能(认知和神经保护作用)^[4]。血清瘦素浓度为1~100 ng/mL,瘦素分泌具有脉冲式和昼夜节律性,循环的瘦素呈动态变化,下午最低,午夜最高^[5]。瘦素在出生后7~14 d开始激增,这种出生后激增对下丘脑中神经元连接的发育至关重要,与瘦素的神经营养一致。循环的瘦素水平与身体脂肪成比例,以饱和的被动转运方式通过血脑屏障入脑^[6]。

2 瘦素受体及其信号通路

瘦素受体(obese receptor, ob-R)由糖尿病基因(diabetes gene, db)编码,这种基因的选择性拼接产

生6个异形体: ob-Ra、ob-Rb、ob-Rc、ob-Rd、ob-Re、ob-RF。它们有相同的N末端区域,但C端区域的长度不同,它们通常被分为长形式(ob-Rb)、短形式(ob-Ra、c、d、f)、可溶形式(ob-Re)。除ob-Re外,其他形式都有一个由34个氨基酸组成的跨膜区。ob-Re可缓冲血浆中游离的瘦素水平,参与信号传导反应的主要是ob-Rb。瘦素受体激活几个与细胞生存相关的重要途径的下游分子,如信号传导及转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT3)、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、细胞周期素依赖蛋白激酶5(cyclin-dependent Kinase, CDK5)和糖原合成酶激酶-3(glycogen synthetase kinase, GSK3β)^[7]。在特定的下丘脑中ob-R高表达,在杏仁核、脑干和小脑中也高表达,高水平的ob-R mRNA和免疫活性也在海马CA1、CA3区和齿状回被发现。ob-R激活与之相关联的酪氨酸激酶(Janus kinase-2, JAK2),导致JAK2自动磷酸化, JAK2本身也激活多种STAT亚基包括STAT3、STAT5。JAK2-STAT3通路激活调节细胞内能量平衡。尽管已明确STAT5被酪氨酸第二磷酸化位点(Tyr1077)激活,但STAT5调节细胞内瘦素信号还不明确。酪氨酸第一位点(Tyr985)的磷酸化,招募同源蛋白酪氨酸磷酸酶2(srchomology-2-containing protein tyrosine phosphatase, SHP2)和细胞因子信号传导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)。SHP2和SOCS3在减少JAK2的磷酸化和减弱瘦素信号传导中扮演重要角色,在磷酸化位点上突变,阻止由瘦素受体导致的SHP2和SOCS3活化,减少进食和肥胖,增加基线STAT3的活化,最终导致体重下降。第三位点(Tyr1138)激活STAT3减弱JAK2和STAT5。瘦素受体的激活触发PI3激酶,导致谷氨

酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPA) 的外显细胞增多和突触功能的持续增强。PI3k 信号通路参与调节食物摄入和胰岛素调节。

3 瘦素与认知功能

海马体在学习和记忆中扮演重要角色,同时也是一个对神经退化过程非常重要的敏感区域。最近的研究表明,瘦素是一种潜在的认知增强剂,它调节海马学习和记忆的细胞过程包括树突形态、AMPA 的运输和活动依赖的突触可塑性。对瘦素缺乏的 ob/ob 小鼠、ob-R 缺乏的 db/db 小鼠和 zucker 小鼠的测试进一步支持瘦素是海马突触可塑性一个主要的调节者和促进者。这种缺乏包括在海马长时程增强 (Long-term potentiation, LTP)、形态学改变如齿状回、神经元树突棘密度减少,齿状回的细胞增殖和神经发生也减少。在动物模型实验中,瘦素可改善树突和突触的形态,促进 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体依赖的突触传递及可能改善成年人的学习与记忆^[8],皮质发育和神经发生也依赖于瘦素信号。瘦素通过 AMPK 和蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 途径促进轴突发展,轴突生长锥的 ob-R 也调节与生长相关的蛋白质和适当的轴突形成。瘦素可改变神经细胞形态,促进下丘脑和小脑的神经突生长,改变皮质神经元中轴突生长锥的大小。瘦素治疗使一个患有先天性瘦素不足的年轻男孩的体重和认知能力得到改善^[9]。与野生型小鼠相比,瘦素不敏感小鼠的海马树突棘密度明显减少^[10]。 β 干预谷氨酸受体 (glutamate receptor, GluR) 的运输过程,而瘦素可预防 β 在海马突触可塑性和 GluR 转运的有害影响,阻止 AMPA 受体子单元谷蛋白的内化。共焦免疫荧光分析确定瘦素调节原发性海马形态学的特征,包括树突丝状伪足的运动和海马突触密度^[11]。瘦素信号通过有丝蛋白激酶和环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, CAMP) 相应元素结合蛋白通路在海马体中产生突触形成和树突形态形成。

兴奋性突触之间的交流强度可通过神经元兴奋程度的动态变化来改变,突触效能的持续增加或减少分别被称为 LTP 与长时程抑制 (Long-term depression, LTD), 这些现象被认为是学习和记忆的关键细胞事件。瘦素通过将短时程增强 (short-term potentiation, STP) 转化为 LTP 来调节海马的可塑性,更多的证据表明,瘦素增强海马 CA1 锥体神经元和齿状回神经元的 LTP^[12,13]。瘦素对谷氨酸神经传递和 GluR 转运的调节可能促进瘦素调节的认知功能提高。大多数表达突触可塑性的中央突触都是谷氨酸性,有四种主要的 GluR: AMPA 受体、NMDA 受体、代谢性 GluR 和 Kainate 受体。NMDA 受体在基础条件下对兴奋性突触传递的作用很小。证据表明, NMDA 受体的突触活性对活性依赖性的 LTD 与 LTP 在海马 CA1 突触的作用至关重要^[14]。NMDA 受体的突触激活对瘦素诱导的 LTP 也起作用,它的激活促进 AMPA 受体在海马 LTP 中对突触的作用。在哺乳动物的中枢神经系统中, NMDA 受体激活对各种形式的活动依赖性突触可塑性至关重要, NMDA 受体的激活也是瘦素调节海马兴奋性突触

可塑性的必要条件,包括促进 LTP 的能力,诱导出一种新的 LTD 形式,反向建立 LTP。在海马体中瘦素增强 NMDA 受体功能的能力由 PI3 激酶和 MAPK 进行。瘦素通过钙离子流上调 NMDA 受体诱导 LTP。Shanley 等^[8]的细胞研究表明,瘦素促进 STP 转变为 LTP。NMDA 受体对海马突触的活动依赖性突触可塑性至关重要。证据表明,瘦素也直接调节从海马突触和到海马突触的 AMPA 受体的运输^[15]。在海马体中,瘦素通过将突触传递的 STP 转化为 LTP,从而促进突触可塑性的诱导,这一过程被认为是学习和记忆的神经生理学基础的一部分,这部分的损害与认知缺陷有关。在前额皮质,瘦素与脑源性神经营养因子的表达和神经形成有关,在生理范围内的瘦素可作为一种认知增强剂,那么高水平或超高瘦素水平由于组织瘦素抵抗 (leptin resistance, LR) 而导致认知功能损害。瘦素不敏感肥胖小鼠表现出海马 LTP 与 LTD 的缺乏^[16],导致在水迷宫中空间学习和记忆受损。

瘦素对正常脑的发育至关重要,瘦素不足的小鼠,由于缺乏瘦素 (ob/ob) 或缺乏功能性 ob-R (db/db) 而造成的缺陷,可以降低脑重量,但可通过早期瘦素补充来纠正。患有先天性低瘦素的小鼠体内的瘦素替代品不能逆转发育过程中瘦素缺乏造成的神经解剖缺陷,早期瘦素补充对于正常脑的发育至关重要。低血清瘦素会减少灰质体积,包括海马。研究发现低水平瘦素可减少海马体积和微结构完整性^[17],并通过右侧海马体积与左侧海马微结构的负作用导致记忆功能降低。长期给予瘦素会增加齿状回的细胞增殖。瘦素在各种病理模型中具有很强的神经保护作用。瘦素治疗改善在体外和在大脑中动脉闭塞引起的局灶性脑缺血动物模型中的缺血性损伤。保护神经元免受各种各样神经毒性的损害如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、铁离子、6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA)。瘦素的神经保护作用是通过腺苷酸活化蛋白激酶和信号转录因子与 ob-R 的激活来调节的,但确切机制有待阐明,可能涉及到反凋亡蛋白 bcl-xl 的含量、线粒体膜渗透性的稳定,以及线粒体生成的氧化应激减少。Yamada 等^[18]研究表明,瘦素通过减轻抑郁作为绝望反应的一种功能来改变认知状态。老年人的瘦素水平与海马体和小脑的灰质体积呈正相关,再次表明瘦素对与年龄相关的萎缩有保护性作用。更明显的是,衰老与瘦素信号的失调有关,增加蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 的水平,降低 ob-R 的磷酸化水平及脂肪含量,瘦素水平更高,意味着 LR。也有研究发现瘦素在慢性炎症的发展中起重要作用,瘦素能增加促炎因子产生,比如 TNF、IL-1 和 IL-6,可上调瘦素 mRNA,维持瘦素产生^[20]。之前的研究认为瘦素治疗能增加海马 IL-1 β ,高水平 IL-1 β 损害年轻与年老小鼠的记忆和突触可塑性。

4 瘦素与 AD

2013 年 zeki 等^[20]提出,瘦素可能比传统方法更能预测痴呆/轻度认知功能障碍。Oania 和 McEvoy 等^[21]发现血清瘦素水平并不能预测轻度认知功能障碍患者的痴呆,瘦素能否作为 AD

的生物标志物有待进一步研究。瘦素水平似乎与AD风险成反比关系,高瘦素水平降低老年痴呆风险。然而最近的一项研究表明,瘦素既不改变也不影响AD患者的认知能力^[21],可能由于实验的对象及方法不同。

瘦素对AD有直接影响,具有神经保护作用,能防止缺血和淀粉样蛋白导致海马死亡。瘦素水平降低不仅会使认知衰退和病理学恶化,而且AD病理破坏瘦素信号,这将导致渐进性神经退化、体重增加和系统代谢缺陷的恶性循环。

瘦素治疗可通过A β 的新陈代谢来降低其水平,通过AMPK/SIRT通路减少 β 分泌酶活性来降低A β 水平。在细胞培养模型中,瘦素也通过下调早老素1降低A β ,这是一种r分泌酶复合物的组成。然而, β 分泌酶的mRNA水平保持不变或增加。体外实验证明外源性瘦素治疗以剂量依赖性的方式增加低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)介导的载脂蛋白E(apolipoprotein E, APOE)的摄取^[23]。此外由27羟化胆固醇处理的细胞切片中A β 和磷酸化Tau水平提高,瘦素治疗可增加LRP1和胰岛素降解酶的蛋白水平,这是一种与A β 降解有关的酶^[24]。Niedowicz等^[25]证实,血清瘦素与小鼠的大脑A β 水平和早老素1(presenilin1, PS1)表达相关,认为瘦素通过转录直接控制PS1表达,通过AMPK下调PS1表达。低水平瘦素会导致AMPK不足,进而促进淀粉样蛋白水平的增加。Marwarha等^[26]证明,瘦素通过NAD-依赖性去乙酰化酶(Sirtuin 1, SIRT)抑制剂减弱NF- κ B在BACE的转录活性来减少BACE mRNA的表达和蛋白水平。瘦素促进ApoE/A β 复合物的吸收,A β 也可通过细胞外蛋白酶降解,大脑中有两个主要的与A β 退化有关的肽链内切酶、锌金属内肽酶、神经内肽酶(neural endopeptase, NEP)和胰岛素降解酶。这种退化可能促进迟发性AD患者A β 沉积,Yamamoto等评估瘦素是否与星形胶质细胞的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)抑制的NEP介导的A β 降解有关。Fewlass等证实瘦素在细胞内和细胞外调节的能力,瘦素减少神经细胞的分泌酶活性。瘦素信号可能与ApoE表达变化有关,它对A β 聚积的清除产生同样的作用。研究发现瘦素还可通过增加胰岛素降解酶和脂蛋白1含量,增加A β 降解与清除。瘦素也可通过LRP增加ApoE依赖的A β 摄取,从而促进A β 清除,ApoE的4等位基因的存在可能损害瘦素促进A β 的清除。瘦素通过Lep-NF- κ B信号级联减少 β -分泌酶1(beta-Secretase 1, BACE1)的表达,从而减少A β 产生,也可通过JAK/STAT信号通路激活阻止A β 诱导的神经元死亡^[27]。

瘦素治疗可通过PI3激酶/Akt/mtor途径减少神经元细胞表面的神经节苷脂(Ganglioside, GM1)神经节。在兔海马体细胞切片中,外源性瘦素治疗逆转胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的减少。瘦素也可通过建立细胞内瘦素信号通路减少磷酸化Tau水平。在细胞模型中,瘦素治疗的维甲酸诱导的磷酸化关键氨基酸残基Ser202、396、404, Tau蛋白磷酸化减少大约是胰岛素的300倍,通过AMPK、Akt和P38通路介导。更重要的是,这些由光诱导的信号通路途径聚合到

Gsk-3 β ,减少Tau蛋白的过度磷酸化。最近研究表明瘦素调节磷酸化蛋白水平,因为瘦素不仅减少Tau蛋白的神经元积累,还通过GSK3 β 抑制Tau蛋白磷酸化^[28]。瘦素通过常见的上游目标来调节AD的病理学特征包括AMPK,可通过AMPK对GSK3 β 的抑制作用来抑制Tau蛋白磷酸化。

最近研究证明A β 可直接抑制瘦素在海马中的信号^[29]。瘦素在维持海马结构和功能方面很重要,低瘦素信号会导致海马损伤,出现认知功能和记忆减退,从而导致AD病理恶化,AD病理也可能导致瘦素信号功能障碍,这已在体外实验和在体实验中都得到证实。另一个涉及到神经保护作用的机制可能是AMPK和SIRT1的激活,因为这些酶构成与AD相关的潜在靶点^[30]。低水平的瘦素对AMPK的刺激不足,这反过来又有利于A β 水平增高和Tau蛋白增加,并且在AD中SIRT1的额外神经保护作用可能在不同水平通过基本转录因子的乙酰化状态来调节,这可能会触发神经元细胞的生存途径。

随着年龄的增长,瘦素敏感性似乎出现普遍降低,尽管目前还不清楚这种下降是由于年龄还是与年龄相关的肥胖引起的。PTP1B是瘦素的抑制剂,随着年龄的增长,可能会导致瘦素信号损害,因为PTP1B的抑制会恢复瘦素的信号通路^[31]。研究发现瘦素水平存在性别差异,女性的瘦素水平是男性的2倍,与年龄、BMI指数无关。有报道在女性患者脑脊液中测定的瘦素与A β 呈负相关,女性有更高的AD风险,这可能与雌激素有关。

通过对AD神经成像计划项目的数据分析,发现患有轻度认知功能障碍或AD的患者血浆瘦素水平低于正常人。瘦素不足的小鼠脑容量降低,存在认知缺损、突触和神经胶质蛋白中断。大约70%的轻度认知功能障碍患者瘦素水平低于正常认知组的平均值,这表明血瘦素水平可能是预测痴呆风险的一个生物标志物^[32]。在一些研究中,高水平瘦素与降低认知衰退和痴呆风险相关,但其他研究却未发现^[31]。一些研究甚至报告一个逆关联^[33]。最近研究发现血清瘦素水平在AD患者与健康对照的控制者相同,与AD的痴呆下降无关^[22],对这一矛盾可能是由于瘦素在中枢神经系统的信号通路。重度AD患者脑脊液中瘦素水平明显增高,同时发现患者的大脑中ob-R的mRNA水平减低,且ob-R蛋白主要局限于神经纤维缠结处,提示瘦素水平增高与ob-R减少及受体功能缺陷导致的LR相关。在水迷宫实验中给予5或50 μ g/kg瘦素改善认知,但更高量如500 μ g/kg却没有这种作用,另有一些观点认为100 μ g/kg瘦素可改善记忆但不能保持,而500 μ g/kg可以保持记忆。表明适中浓度的瘦素可改善记忆,而高浓度的瘦素会损害记忆或突触功能,瘦素与长期记忆的确切机制仍不清楚。中年肥胖似乎增加患痴呆症的风险,而晚期体重的减少预示着痴呆发生,可能由于中年时期会导致瘦素和LR的增加。暴露于高热量的动物表现出血清瘦素的增加,这可能表明LR,研究表明LR与认知缺乏有关^[34],其他研究也显示高热量饮食可触发LR。

5 结语

慢性瘦素治疗在一些人体试验中安全且耐受性好^[35]。一旦

进入痴呆阶段开始治疗,可能为时已晚,无法逆转神经系统症状及病理变化,尽早开始治疗可能会更多获益,瘦素作为一种新的疗法和一个潜在的新的诊断工具可能为AD的研究进展开辟新的领域。

参考文献

- [1] Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88: 640-651.
- [2] 彭思思, 章军建. 血管性认知障碍的血液生物标志物研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 423-426.
- [3] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. *Nature*, 1994, 372: 425-432.
- [4] Dalamaga M, Chou SH, Shields K, et al. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives[J]. *Cell Metab*, 2013, 18: 29-42.
- [5] Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism[J]. *Metab Clin Exp*, 2015, 64: 24-34.
- [6] Chan JL, Heist K, DePaoli AM, et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men[J]. *J Clin Invest*, 2003, 111: 1409-1421.
- [7] Folch J, Pedro's I, Patraca I, et al. Neuroprotective and anti-ageing role of leptin[J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 49: 149-156.
- [8] Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity[J]. *J Neurosci*, 2001, 21: 186-191.
- [9] Paz-Filho GJ, Babikian T, Asarnow R, et al. Leptin replacement improves cognitive development[J]. *PLoS One*, 2008, 3: e3098.
- [10] Dhar M, Zhu M, Impey S, et al. Leptin induces hippocampal synaptogenesis via CREB-regulated microRNA-132 suppression of p250GAP[J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28: 1073-1087.
- [11] Garza JC, Guo M, Zhang W, et al. Leptin promotes adult hippocampal neurogenesis in vivo and in vitro[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 18238-18247.
- [12] Oomura Y, Hori N, Shiraiishi T, et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats[J]. *Peptides*, 2006, 27: 2738-2749.
- [13] Wayner MJ, Armstrong DL, Phelix CF, et al. Orexin-A (hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats in vivo[J]. *Peptides*, 2004, 25: 991-996.
- [14] Mulkey RM, Malenka RC. Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term Depression in area CA1 of the hippocampus[J]. *Neuron*, 1992, 9: 967-975.
- [15] Moulton PR, Harvey J. Regulation of glutamate receptor trafficking by leptin[J]. *Biochem Soc Trans*, 2009, 37: 1364-1368.
- [16] Li XL, Aou S, Oomura Y, et al. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents[J]. *Neuroscience*, 2002, 3: 607-615.
- [17] Witte AV, Köbe T, Graunke A, et al. Impact of leptin on memory function and hippocampal structure in mild cognitive impairment Hum[J]. *Mapp*, 2016, 37: 4539-4549.
- [18] Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, et al. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity[J]. *Endocrinology*, 2011, 7: 2634-2643.
- [19] Paz-Filho G, Mastronardi C, Franco CB, et al. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effect and clinical implications[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012, 56: 597-607.
- [20] Zeki AI, Hazzouri A, Stone KL, et al. Leptin, mild cognitive impairment, and dementia among elderly women[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68: 175-180.
- [21] Oania R, McEvoy LK. Plasma leptin levels are not predictive of dementia in patients with mild cognitive impairment[J]. *Age Ageing*, 2015, 44: 53-58.
- [22] Teunissen CE, van der Flier WM, Scheltens P, et al. Serum leptin is not altered nor related to cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimer's Disease*, 2015, 44: 809-813.
- [23] Fewlass DC, Noboa K, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Aβeta[J]. *FASEB J*, 2004, 18: 1870-1878.
- [24] Marwarha G, Prasanthi JR, Schommer J, et al. Molecular interplay between leptin, insulin-like growth factor-1, and b-amyloid in organotypic slices from rabbit hippocampus. *Mol Neurodegener*, 2011, 6: 41.
- [25] Niedowicz DM, Studzinski CM, Weidner AM, et al. Leptin regulates amyloid β production via the γ-secretase complex[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832: 439-444.
- [26] Marwarha G, Raza S, Meiers C, et al. Leptin attenuates BACE1 expression and amyloid-β genesis via the activation of SIRT1 signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842: 1587-1595.
- [27] Doherty GH, Beccano-Kelly D, Yan SD, et al. Leptin prevents hippocampal synaptic disruption and neuronal cell death induced by amyloid beta[J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34: 226-237.
- [28] Jo J, Whitcomb DJ, Olsen KM, et al. Ab(1-42) inhibition of LTP is mediated by a signaling pathway involving caspase-3, Akt1 and GSK-3b[J]. *Nat. Neurosci*, 2011, 14: 545-547.
- [29] Ishii M, Wang G, Racchumi G, et al. Transgenic mice overexpressing amyloid precursor protein exhibit early metabolic deficits and a pathologically low leptin state associated with hypothalamic dysfunction in arcuate neuropeptide Y neurons[J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 9096-9106.
- [30] Greco SJ, Hamzelou A, Johnston JM, et al. Leptin boosts cellular metabolism by activating AMPK and the sirtuins to reduce tau phosphorylation and b-amyloid in neurons[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414: 170-174.
- [31] Morrison CD, White CL, Wang Z, et al. Increased hypothalamic protein tyrosine phosphatase 1b contributes to leptin resistance with age[J]. *Endocrinology*, 2007, 148: 433-440.
- [32] Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, et al. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging[J]. *JAMA*, 2009, 302: 2565-2572.
- [33] Zeki AI, Hazzouri A, Haan MN, Whitmer RA, et al. leptin and cognitive decline: the Sacramento Area Latino Study on Aging[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33: 400-409.
- [34] Folch J, Patraca I, Martínez N, et al. The role of leptin in the sporadic form of Alzheimer's disease: Interactions with the adipokines amylin, ghrelin and the pituitary hormone prolactin[J]. *Life Sci*, 2015, 140: 19-28.
- [35] McEwen HJ, Inglis MA, Quennell JH, et al. Anderson, Deletion of suppressor of cytokine signaling 3 from forebrain neurons delays infertility and onset of hypothalamic leptin resistance in response to a high caloric diet[J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 7142-7153.

(本文编辑:王晶)